

Synthese des Sorbophenons und verwandter Verbindungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Heinz A. Staab
aus Darmstadt

Heidelberg

1953

D 30



Richard Kuhn und Heinz A. Staab:

Synthese von Polyenylphenyl-ketonen

40. Richard Kuhn und Heinz A. Staab: Synthese von Polyenylphenyl-ketonen

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 21. Dezember 1953)

Durch Umsetzung von ω -Brom-acetophenon mit Zink und Crotonaldehyd wurde Sorbophenon, $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH:CH:CH:CH \cdot CH_3$, erhalten. Die analoge Reaktion mit Sorbinaldehyd führte zum 1-Phenyl-octatrienon-(1), $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH:CH:CH:CH:CH:CH:CH \cdot CH_3$. Es handelt sich um eine Modifikation der Reformatsky-Synthese, die nun auch zur Darstellung von Ketonen Verwendung finden kann.

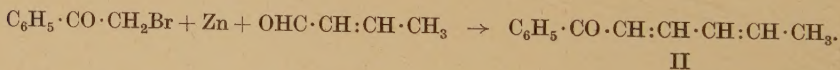
J. B. Conant¹⁾ hat für zahlreiche organische Chlorverbindungen die Geschwindigkeitskonstanten der Umsetzung mit Kaliumjodid in wasserfreiem Aceton bei 50° bestimmt. Er fand, daß ω -Chlor-acetophenon 60mal rascher als Chloressigester reagiert. H. Th. Clarke²⁾ hat die Reaktionsgeschwindigkeiten für die Addition von Bromiden an Pyridin bei 55.6° gemessen und gefunden, daß ω -Brom-acetophenon 7mal rascher als Bromessigester und 54mal rascher als ω -Chlor-acetophenon reagiert.

Auf Grund dieser Vergleiche haben wir geprüft, ob sich ω -Halogen-acetophenone in ähnlicher Weise wie Halogen-essigester zu Reformatsky-Synthesen verwenden lassen.

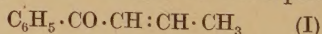
Für die Umsetzung von ω -Brom-acetophenon mit Crotonaldehyd fanden wir am geeignetsten Zinkdrehspäne, die entfettet, kurz mit Salzsäure angeätzt und gut getrocknet waren.

Reines Benzol als Lösungsmittel war besser als Toluol, Äther und Tetrahydrofuran, auch besser als Benzol/Toluol (1:1), Äther/Benzol (1:1) u.a. Man initiiert die Reaktion durch einige Jod-Kriställchen und kocht $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß.

Das primär gebildete Oxyketon spaltet bei der Aufarbeitung spontan Wasser ab:



Durch Hochvakuum-Destillation wird das 1-Phenyl-hexadienon-(1)³⁾, das man als Vinylen-Homologes des bekannten Crotophenons,



auch als Sorbophenon (II) bezeichnen kann, in einer Ausbeute von durchschnittlich 10–12% d. Th. erhalten.

Es kristallisiert aus Benzin in gelblichen Nadeln vom Schmp. 47–48°. Im Hochvakuum eingeschmolzen bleibt die Substanz mehrere Wochen unverändert; im Laufe längerer Zeit verwandelt sie sich in einen honiggelben dicken Sirup.

Beweisend für die Konstitution ist die präparative Hydrierung mit Palladium/Bariumsulfat, die glatt unter Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff zum

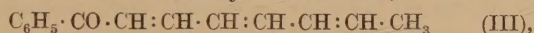
¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **47**, 488 [1925].

²⁾ J. chem. Soc. [London] **97**, 416 [1910].

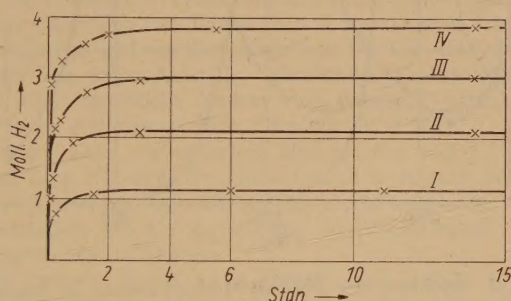
³⁾ R. Kuhn u. H. A. Staab, Angew. Chem. **65**, 371 [1953].

Phenyl-*n*-amylketon führt. Dieses wurde in weißen Nadeln vom Schmp. 25° erhalten, die mit einem Vergleichspräparat von Phenyl-*n*-amylketon, das wir aus Benzol, *n*-Capronsäurechlorid und Aluminiumchlorid herstellten, übereinstimmen und mit diesem keine Schmp.-Erniedrigung zeigten.

Das aus ω -Brom-acetophenon, Sorbinaldehyd und Zink in einer Ausbeute von 4–5 % d. Th. erhaltene 1-Phenyl-octatrienon,



stellt orangegelbe feine Nadeln vom Schmp. 94–95° dar. Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium/Bariumsulfat in Äthanol nimmt es sehr rasch 3 Moll. Wasserstoff auf. Die anschließende Hydrierung der Ketogruppe, bei der ein viertes Mol. Wasserstoff aufgenommen wird, verläuft – wie auch bei Acetophenon, Crotophenon und Sorbophenon – viel langsamer (Abbild. 1).

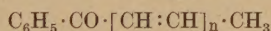


Abbild. 1. Mikrohydrierung der Polyenyl-phenyl-ketone

- I Acetophenon III Sorbophenon
II Crotophenon IV 1-Phenyl-octatrienon-(1)

Katalysator: Palladium/Bariumsulfat, 5-proz., jeweils etwa 10 mg auf 2 mg Substanz.
Lösungsmittel: Äthanol

Die Absorptionsspektren in Äthanol (Abbild. 2) der Ketone



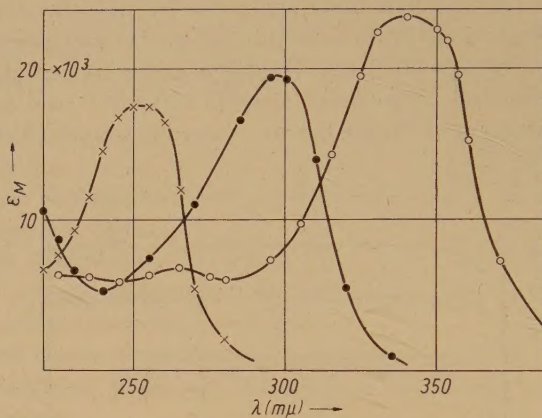
zeigen eine Verschiebung des Absorptionsmaximums um 45 bzw. 40 m μ nach längeren Wellen, wenn *n* um 1 zunimmt, was dem Unterschied zwischen Benzal-aceton und Cinnamal-aceton entspricht:

	$\epsilon_M \cdot 10^{-3}$	λ_{max}
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_3 \dots\dots$	17.5	252
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot [\text{CH} : \text{CH}]_2 \cdot \text{CH}_3 \dots$	19.5	297
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot [\text{CH} : \text{CH}]_3 \cdot \text{CH}_3 \dots$	23.4	337
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \dots\dots$	21.6	279
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot [\text{CH} : \text{CH}]_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \dots$	36.4	319

Man erkennt, daß bei den hier betrachteten Verbindungen die „Einschiebung“ einer CO-Gruppe das Absorptionsmaximum stärker nach längeren Wellenlängen verschiebt, wenn die CO-Gruppe dem Methyl des „Grundkohlenwasserstoffs“ benachbart ist, als wenn sie in Nachbarschaft zum Phenyl

steht. Dies ist insofern auffallend, als nur die Ketone $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH =$ gekreuzte Doppelbindungen enthalten, die in anderen Fällen (vergl. Fulvene) die Absorptionsbanden nicht kurzwelliger, sondern bedeutend langwelliger machen.

Versuche, das Sorbophenon aus Crotonsäure-chlorid + Benzol und auf anderen Wegen zu erhalten, sind in der Dissertation von H. A. Staab⁴⁾ beschrieben.



Abbild. 2. Spektren der Polyenyl-phenyl-ketone in Äthanol.

x-x-x Crotophenon (I); ●-●-● Sorbophenon (II); ○-○-○ 1-Phenyl-octatrienon (III)

Beschreibung der Versuche

1. Crotophenon (Propenyl-phenyl-keton, I): Darstellung nach R. C. Fuson⁵⁾ mit den bereits angegebenen Abänderungen⁶⁾. Zur Messung des Absorptionsspektrums wurde ein zweites Mal destilliert und die Mittelfraktion ($n_D^{22} 1.5474$) verwandt.

2. Crotophenon-2.4-dinitrophenyl-hydrizon: Heiße alkoholische Lösungen von 250 mg 2.4-Dinitro-phenyl-hydrazin-Hydrochlorid und 200 mg Crotophenon wurden zusammengegeben und noch 5 Min. mäßig erwärmt. Nach Zusatz von Wasser bis zur beginnenden Trübung kristallisierte im Eisschrank das 2.4-Dinitrophenyl-hydrizon aus. Es ließ sich aus *n*-Butanol in orangeroten Prismen (pleochroitisch von Rot nach Gelb) vom Schmp. 190–192° erhalten. Die Ausbeute war nahezu quantitativ.

$C_{16}H_{14}O_4N_4$ (323) Ber. C 58.88 H 4.28 Gef. C 58.62 H 4.47

Die Substanz gibt die Knorr'sche Pyrazolin-Reaktion nicht⁷⁾. Einige mg wurden in konz. Schwefelsäure gelöst. Bei Zugabe eines Tropfens einer Eisen(III)-chlorid-Lösung trat keine Farbreaktion auf.

Cyclisierungsversuch mit Eisessig: 100 mg des 2.4-Dinitro-phenylhydrazons wurden in 10 ccm Eisessig $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht; das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon konnte unverändert zurückerhalten werden.

⁴⁾ Univ. Frankfurt a. M., 1953.

⁵⁾ R. C. Fuson, R. E. Christ u. G. M. Whitman, J. Amer. chem. Soc. **58**, 2450 [1936].

⁶⁾ Siehe Diplomarbeit H. A. Staab, Univ. Tübingen, 1952.

⁷⁾ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 100 [1893].

3. Sorbophenon (1-Phenyl-hexädienon-(1), II): 6.05 g ($1/10$ Mol) Zink-Drehspäne wurden entfettet, mit 50 ccm 2*N*HCl 5 Min. lang angeätzt und dann nacheinander mit dest. Wasser, Methanol und trockenem Äther gewaschen. Im Reaktionskolben wurde i. Vak. bei 80° 30 Min. getrocknet. Sofort darauf ließ man unter Wasserausschluß zu den Zinkspänen eine Lösung von 19.9 g ($1/10$ Mol) ω -Brom-acetophenon⁸⁾ und 7.0 g ($1/10$ Mol) Crotonaldehyd⁹⁾ in 50 ccm trockenem Benzol fließen. Dann wurde unter Durchleiten eines trockenen Stickstoffstroms im Ölbad allmählich erwärmt. In den meisten Fällen begann die Reaktion unter schwachem Aufsieden bei 65–75°. Andernfalls war die Zugabe von etwas Jod erforderlich. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch $1/2$ Stde. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Zu dem abgekühlten Reaktionsgemisch gab man 50 ccm Äther und schüttelte 2 mal mit je 100 ccm 2*N*HCl und mehrmals mit dest. Wasser aus. Die ätherische Schicht wurde getrocknet und i. V. eingeeengt. Der Abdampfrückstand bestand aus einem gelbbraunen Sirup, der i. Hochvak. destilliert wurde. Der Vorlauf bis 110° bei 10^{-3} Torr enthielt Acetophenon und ω -Brom-acetophenon. Die zwischen 110 und 150° übergehende Fraktion wurde durch Chromatographieren aus Benzin (Sdp. 70–80°)/Benzol (1:1) an Aluminiumoxyd (Brockmann) gereinigt. Das Eluat der orangefelben einheitlich mit Benzin/Benzol wandernden Hauptzone wurde zu einem gelben Sirup eingeeengt und aus dem Kugelrohr bei 115–120°/ 10^{-3} Torr destilliert. In der Vorlage erhielt man gelbe Kristalle. Mehrmalige Umkristallisation aus Benzin (Sdp. 60–70°) ergab schwachgelbliche Nadeln vom Schmp. 47–48°. Die Ausbeute an Sorbophenon betrug im günstigsten Falle 2.1 g (12.2% d. Th.).

Zu 6.5 g ($1/10$ Mol) wie oben vorbereitetem Zink wurden 15.5 g ($1/10$ Mol) ω -Chlor-acetophenon¹⁰⁾ und 7.0 g ($1/10$ Mol) Crotonaldehyd in 100 ccm reinem Benzol gegeben. Außerdem wurden 200 mg Quecksilber(II)-chlorid zugesetzt. Reaktionsführung und Aufarbeitung geschahen wie bei Anwendung des Bromkörpers. Die Ausbeute an Sorbophenon betrug 8–10% d. Theorie.

$C_{12}H_{12}O$ (172.2) Ber. C 83.72 H 6.98 Gef. C 83.75 H 7.00

4. Sorbophenon-2.4-dinitro-phenylhydrazon: 150 mg 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Hydrochlorid wurden in heißem Alkohol gelöst und zu der heißen alkoholischen Lösung von 150 mg Sorbophenon gegeben. Nach kurzem Kochen kristallisierten beim Abkühlen tiefrote Nadeln aus, die aus *n*-Butanol umkristallisiert wurden. Sie schmolzen nach vorherigem Sintern bei 212–215° (Zers.).

$C_{18}H_{16}O_4N_4$ (352.4) Ber. C 61.36 H 4.55 N 15.90 Gef. C 61.53 H 4.76 N 15.70

Die Knorr'sche Pyrazolinprobe und der Cyclisierungsversuch mit Eisessig wurden wie beim Crotophenon-2.4-dinitro-phenylhydrazon durchgeführt. Beide verliefen negativ.

5. Hydrierung von Sorbophenon: 1 g Sorbophenon wurde in 50 ccm Äthanol mit 200 mg 5-proz. Palladium/Bariumsulfat katalytisch hydriert. Nach 3 Stdn. waren 1.98 Moll. Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt wurde aus einem Kugelrohr destilliert: weiße Nadeln vom Schmp. 24–25°, die keine Schmelzpunktsdepression mit *n*-Caprophenon (*n*-Amylphenyl-keton)¹¹⁾ gaben.

$C_{12}H_{16}O$ (176.3) Ber. C 81.97 H 9.09 Gef. C 82.23 H 9.02

6. 1-Phenyl-octatrienon-(1): 4.8 g ($1/20$ Mol) Sorbinaldehyd¹²⁾ und 10 g ($1/20$ Mol) ω -Brom-acetophenon⁸⁾ in 100 ccm reinem Benzol wurden zu 4 g frisch präpariertem Zink gegeben. Nach kurzem Erwärmen begann die Umsetzung, wobei das Benzol für einige Zeit ohne weitere Zufuhr im Sieden blieb. Nach dem Abklingen der Reaktion

⁸⁾ C. F. Ward, J. chem. Soc. [London] **123**, 2211 [1923].

⁹⁾ Die erzielte Ausbeute war von Reinheitsgrad und Vorbehandlung des verwendeten Crotonaldehyds sehr abhängig. Für unsere Versuche benutzten wir redestillierten Crotonaldehyd der Farbwerke Hoechst. Mit analysenreinem Aldehyd konnten die angegebenen Ausbeuten meist nicht erreicht werden.

¹⁰⁾ H. Korten u. R. Scholl, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 1902 [1901].

¹¹⁾ G. Schroeder, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 1603 [1907].

¹²⁾ R. Kuhn, W. Badstübner u. Ch. Grundmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 98 [1936].

wurde noch $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Zersetzung erfolgte wie im Falle des Sorbophenons. Nach dem Abdampfen des Äthers wurden bei 2.5 Torr alle bei einer Badtemperatur von 120° flüchtigen Bestandteile entfernt. Der Rückstand wurde an Aluminiumoxyd (Brockmann) aus Benzol chromatographiert. Die orangegelbe Zone gab nach dem Eluieren und dem Abdampfen des Benzols Kristalle, die sich aus Benzin (Sdp. $60-70^{\circ}$) umkristallisieren ließen: feine orangegelbe Nadeln vom Schmp. $94-95^{\circ}$. Ausb. 4-6% d.Theorie.

$C_{14}H_{14}O$ (198.3) Ber. C 84.71 H 7.21 Gef. C 84.40 H 7.21

Zu 3.4 g ($\frac{1}{20}$ Mol) Zink wurden 7.8 g ($\frac{1}{20}$ Mol) ω -Chlor-acetophenon¹⁰⁾ und 4.8 g ($\frac{1}{20}$ Mol) Hexadienal (Sorbinaldehyd) in 100 ccm Benzol gegeben. Nach langsamer Erwärmung der Reaktionsmischung wurde die Reaktion durch Zugabe von 100 mg Quecksilber(II)-chlorid eingeleitet. Die weitere Ausführung der Reaktion geschah wie bei der Verwendung von ω -Brom-acetophenon. Die Ausbeute betrug 4-5% d.Theorie.

Richard Kuhn und Heinz A. Staab:

Synthese kernsubstituierter Sorbophenone

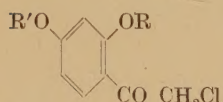
41. Richard Kuhn und Heinz A. Staab: Synthese kernsubstituierter Sorbophenone

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,
Institut für Chemie]

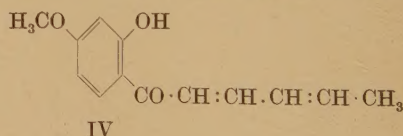
(Eingegangen am 21. Dezember 1953)

2-Oxy-4-methoxy- ω -chlor-acetophenon lieferte mit Crotonaldehyd und Zink das 2-Oxy-4-methoxy-sorbophenon (30–45% d.Th.). In entsprechender Weise gelangten wir vom 2-Oxy-4-methoxy-3,5-dimethyl- ω -chlor-acetophenon zum 2-Oxy-4-methoxy-3,5-dimethyl-sorbophenon (20% d.Th.), das mit dem Methyläther des von D. J. Cram aus rohem Penicillin isolierten Sorbicillins übereinstimmt. Bei der Umsetzung von 2,4-Dioxy-3,5-dimethyl- ω -chlor-acetophenon mit Crotonaldehyd und Zink entstand als Hauptprodukt Clavatol (2,4-Dioxy-3,5-dimethyl-acetophenon). Daneben wurde in geringer Menge ein gelber Farbstoff erhalten, der nach der Lage der Absorptionsbanden, dem Debye-Scherrer-Diagramm und den Analysen-Daten von natürlichem Sorbicillin nicht zu unterscheiden war. Die Umsetzung von 2,4-Dimethyl-resorcin mit *n*-Capronsäurenitril ergab Tetrahydro-sorbicillin (2,4-Dioxy-3,5-dimethyl-caprophenon), das Cram aus natürlichem Sorbicillin erhalten hatte. Diese Synthesen bestätigen für das Sorbicillin die von Cram durch Abbaureaktionen begründete Formel eines 2,4-Dioxy-3,5-dimethyl-sorbophenons.

Ähnlich wie ω -Chlor- und ω -Brom-acetophenon¹⁾ lassen sich auch im Kern substituierte ω -Halogen-acetophenone mit Crotonaldehyd und Zink umsetzen. Verwendet man 2,4-Dimethoxy- ω -chlor-acetophenon(I), so wird in der Hauptsache unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten; in geringen Mengen



- I: R, R' = CH₃
II: R = H, R' = CH₃
III: R, R' = H



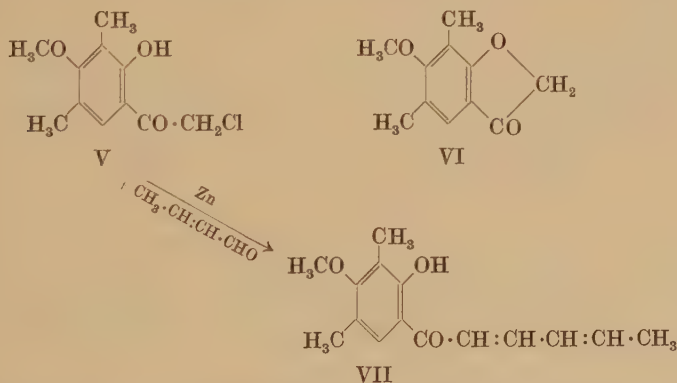
IV

tritt 2,4-Dimethoxy-acetophenon auf (reduktiver Ersatz von Cl durch H); 2,4-Dimethoxy-sorbophenon konnte nicht erhalten werden. Demgegenüber

¹⁾ R. Kuhn u. H. A. Staab, Chem. Ber. 87, 262 [1954] (voranstehend).

hat die Umsetzung von 2-Oxy-4-methoxy- ω -chlor-acetophenon(II) mit Zink und Crotonaldehyd zum 2-Oxy-4-methoxy-sorbophenon(IV) geführt, das gelbe rhombische Blättchen vom Schmp. 111–112° darstellt (Ausb. 30–45 % d. Th.). Sind beide OH-Gruppen frei (III), dann tritt der reduktive Ersatz des Halogens durch Wasserstoff ganz in den Vordergrund und es wird als Hauptprodukt Resacetophenon erhalten; es treten nur sehr geringe Mengen eines intensiv gelben Farbstoffes auf, der nicht isoliert wurde. Daß die freie OH-Gruppe im Monomethyläther II nicht stört, beruht wohl auf Bildung einer Wasserstoffbrücke zum Carbonyl. Im Ultrarot fand Herr Dr. W. Otting die Carbonylbande des 2,4-Dioxy- ω -chlor-acetophenons bei 6.10 bis 6.15 μ , wie es für viele Carbonylgruppen mit Wasserstoff-Brückenbindungen charakteristisch ist²⁾. Bei der Dioxy-Verbindung III ist es offensichtlich die nicht chelierbare OH-Gruppe in 4-Stellung, welche den Wasserstoff für die Reduktion zum Resacetophenon liefert.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese der 3,5-Dimethylderivate wählten wir den 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd³⁾, der sich, besser als durch katalytische Hydrierung mit Pd-Kohle⁴⁾ oder mit Raney-Nickel, nach Clemmensen zum 2,4-Dimethyl-resorcin reduzieren ließ. Das Diacetat des 2,4-Dimethyl-resorcins, das Y. Asahina⁴⁾ nicht erhalten hatte, bildet sich leicht in nahezu berechneter Ausbeute, wenn man – wie heute in der Zuckerchemie üblich – unter Zusatz von etwas Perchlorsäure acetyliert. Der Dimethyläther des 2,4-Dimethyl-resorcins verliert bei der Synthese nach Friedel-Crafts mit Chloracetylchlorid in Schwefelkohlenstoff 1 Methyl-Gruppe und liefert 2-Oxy-4-methoxy-3,5-dimethyl- ω -chlor-acetophenon(V) in farblosen Nadeln vom



Schmp. 158–159°. Diese Verbindung spaltet sehr leicht Chlorwasserstoff ab, so daß man, wenn die im Versuchsteil angegebenen Bedingungen nicht eingehalten werden, praktisch nur das 3-Oxy-6-methoxy-5,7-dimethyl-cumaron

²⁾ UR-Aufnahmen und eingehendere Diskussion in der Dissertat. von H. A. Staab, Frankfurt a. M., 1953.

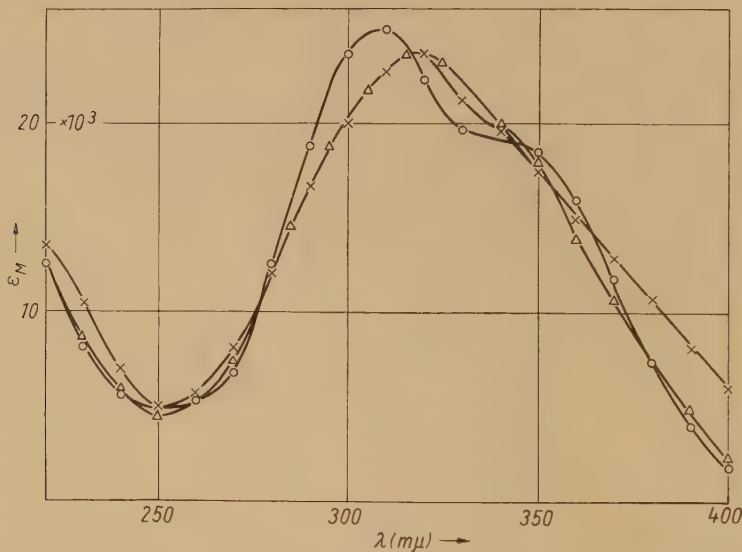
³⁾ R. Kuhn u. H. A. Staab, Chem. Ber. 87, 272 [1954] (nachstehend).

⁴⁾ Y. Asahina u. S. Monomura, J. pharmac. Soc. Japan 54, 79 [1934]; C. 1934 II, 2211.

(VI) erhält. Die Umsetzung des Chlorketons (V) mit Zink und Crotonaldehyd ergab mit einer Ausbeute von 20 % d. Th. 2-Oxy-4-methoxy-3.5-dimethyl-sorbophenon(V) in gelben flachen Prismen vom Schmp. 104–106°. Im Schmelzpunkt, Absorptionsspektrum und in der braunschwarzen Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid stimmt die Substanz mit den Angaben von D. J. Cram⁵⁾ für Sorbicillin-methyläther überein.

Vielfältige Versuche, den synthetischen Sorbicillin-methyläther mit Pyridin-Hydrochlorid nach V. Prey⁶⁾ zu entmethylieren, schlugen fehl. Entweder verharzte alles oder es war neben Harzen noch unveränderter Methyläther vorhanden.

2.4-Dioxy-3.5-dimethyl- ω -chlor-acetophenon, das wir aus Dimethylresorcin und Monochlor-acetonitril nach Hoesch in 93-proz. Ausbeute (Schmp. 126 bis 127°) erhielten, haben wir mit Zink und Crotonaldehyd unter Zusatz von etwas Quecksilber(II)-chlorid zur Reaktion gebracht. Der Erwartung gemäß erhielten wir als Hauptprodukt 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl-acetophenon (Clavato), das von C. H. Hassall und A. R. Todd⁷⁾ aus dem Kulturfiltrat von *Aspergillus clavatus* isoliert wurde.



Spektren der kernsubstituierten Sorbophenone: o-o-o 2-Oxy-4-methoxy-sorbophenon, Δ - Δ - Δ 2-Oxy-4-methoxy-3.5-dimethyl-sorbophenon, x-x-x Sorbicillin (n. Cram⁵⁾)

In sehr geringer Menge trat aber auch ein intensiv gelber Farbstoff auf, der durch Hochvakuumsublimation und Umlösen aus Äther in mikrokristalliner Form gewonnen werden konnte. Seine Analyse stimmt auf die Formel des Sorbicillins, $C_{14}H_{16}O_3$; das Debye-Scherrer-Diagramm ist mit dem des natürlichen Sorbicillins identisch, und auch die Lage der Absorptionsbande ($\lambda_{\max} = 320$ m μ in Äthanol) und der Verlauf der Absorptionskurven stimmten

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **70**, 4238 [1948].

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1219 [1941].

⁷⁾ J. chem. Soc. [London] **1947**, 611.

überein. Gewisse Unterschiede ergaben sich jedoch hinsichtlich der UR-Spektren und des Schmelzpunktes: Während das natürliche Sorbicillin bei 111 bis 113° teilweise schmilzt, dann wieder erstarrt und einen erneuten Schmelzpunkt bei 129–130° hat, erweichte unsere Substanz teilweise bei 110–112° und wurde dann ebenfalls wieder fest, ohne jedoch bei 130° erneut zu schmelzen. Bei weiterer Temperatursteigerung wurde sie durchscheinend, bis sie sich bei etwa 150° unter Blasenbildung zersetzte. Durch Zumischen von natürlichem Sorbicillin (1:1) wurden die Schmelzerscheinungen unserer Substanz nicht verändert. Wir nehmen an, daß das synthetische Sorbicillin noch von amorphen Verunreinigungen begleitet war, von denen es wegen der geringen Menge, in der wir den Farbstoff erhalten haben, bisher nicht befreit werden konnte.

Die sehr weitgehende Übereinstimmung beider Präparate kann zusammen mit der synthetischen Darstellung des Sorbicillin-methyläthers als Bestätigung der von D. J. Cram⁸⁾ für das Sorbicillin durch Abbaureaktionen begründeten Formel eines 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl-sorbophenons gelten.

Zur Synthese des Tetrahydro-sorbicillins (2.4-Dioxy-3.5-dimethyl-caprophenon) haben wir 2.4-Dimethyl-resorcin und Capronsäurenitril mit Zinkchlorid nach Hoesch kondensiert und weiße prismatische Nadeln vom Schmp. 75–76° erhalten. Cram beschreibt die durch katalytische Hydrierung des natürlichen Sorbicillins erhaltene Tetrahydroverbindung als weiße Nadeln vom Schmp. 69–70°. Beide Substanzen geben eine violettschwarze Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Beschreibung der Versuche

1. 2-Oxy-4-methoxy- ω -chlor-acetophenon: In Anlehnung an K. v. Auwers und P. Pohl⁹⁾ wurden zu 13.8 g Resorcin-dimethyläther in 15 ccm Schwefelkohlenstoff unter Kühlung nach und nach 13.5 g Aluminiumchlorid gegeben. Dazu ließ man bei ~20° unter Rühren eine Mischung von 11.3 g Chloracetylchlorid und 10 ccm Schwefelkohlenstoff eintropfen und erwärmte anschließend noch etwa 1 Sde. auf dem Dampfbad unter Rückfluß. Dann wurde der Schwefelkohlenstoff abdestilliert und der feste Rückstand mit Eis zersetzt. Das durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol rein erhaltene 2-Oxy-4-methoxy- ω -chlor-acetophenon bildet rhombische Prismen vom Schmp. 115–116°. Ausb. 55% d. Theorie.

2. 2-Oxy-4-methoxy-sorbophenon: 20 g 2-Oxy-4-methoxy- ω -chlor-acetophenon, 50 ccm Crotonaldehyd und 50 ccm Benzol wurden gemischt und zu 10 g frisch bereitetem Zink¹⁰⁾ gegeben. Beim allmählichen Erwärmen im Ölbad unter Durchleiten eines trockenen Stickstoffstromes begann die Reaktion nach Zusatz von 150 mg Quecksilber(II)-chlorid bei 60–70° unter Aufsieden. Es wurde noch $\frac{1}{2}$ Sde. im Sieden gehalten und nach dem Abkühlen mit 200 ccm 2*N*HCl, dann mehrmals mit dest. Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid und dem Abdampfen des Benzols wurde der Rückstand aus dem Kugelrohr i. Hochvak. destilliert.

Ein geringer Vorlauf bei 90–100°/10⁻³ mm Hg bestand aus 2-Oxy-4-methoxy-acetophenon (Päonol), das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol in farblosen Prismen vom Schmp. 51° erhalten wurde.

C₉H₁₀O₃ (166.2) Ber. C 65.06 H 6.02 Gef. C 65.34 H 6.01

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **70**, 4240 [1948]. ⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. **405**, 264 [1914].

¹⁰⁾ Bereitung der Zinkdrehspäne: siehe R. Kuhn u. H. A. Staab, Chem. Ber. **87**, 265 [1954] (vorstehend).

Die Hauptmenge ging bei 160–180°/10⁻³ Torr über. Sie erstarrte in der gekühlten Vorlage zu gelben Kristallen. Die Menge des so erhaltenen Rohproduktes betrug 9–10 g. Zur Reinigung wurde aus Benzin (Sdp. 70–80°) und mehrmals aus Äther umkristallisiert. Man erhielt so 5–7 g der analysenreinen Verbindung, die in flachen rhombischen Blättchen von intensiv gelber Farbe kristallisiert und bei 111–112° schmilzt.

C₁₃H₁₄O₃ (218.2) Ber. C 71.57 H 6.42 OCH₃ 14.21 akt. H 0.46
Gef. C 71.54 H 6.66 OCH₃ 14.56 akt. H 0.52

3. 2.4-Dimethyl-resorcin: 120 g Zinkstaub wurden mit einer Lösung von 7.5 g Quecksilber(II)-chlorid in 125 ccm Wasser + 5 ccm konz. Salzsäure durch 5 Min. langes intensives Schütteln amalgamiert. Nach dem Abdekantieren versetzte man 3mal mit je 75 ccm heißer 2*n*HCl, goß ab und gab eine Mischung von 100 ccm konz. Salzsäure, 100 ccm Äthanol und 50 ccm Wasser hinzu. Im Laufe einer Stunde gab man zu dem siedenden Reaktionsgemisch eine heiße Lösung von 16.6 g 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd³) in etwa 100 ccm Alkohol. Dann wurde mit weiteren 100 ccm konz. Salzsäure versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit 200 ccm Wasser, neutralisierte mit festem Natriumhydrogencarbonat und extrahierte mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit gesättigter Hydrogencarbonat-Lösung geschüttelt und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers hinterbliebene Rückstand wurde aus einem großen Kugelrohr i. Vak. destilliert. Der zwischen 130 und 160° bei 2–3 Torr übergelende Anteil erstarrte in der Vorlage zu einer kristallinen Masse, die aus Benzin (Sdp. 70–80°) mehrmals umkristallisiert wurde. Ausb. 4–6 g (30–43% d. Th.). Zur Analyse wurde bei 100–110°/1 Torr aus dem Kugelrohr sublimiert: weiße Nadeln vom Schmp. 111°.

C₈H₁₀O₂ (138.2) Ber. C 69.56 H 7.24 Gef. C 69.39 H 7.37

4. 2.4-Dimethyl-resorcin-diacetat: 500 mg 2.4-Dimethyl-resorcin wurden mit einer Mischung von 10 ccm Essigsäureanhydrid, 3 ccm trockenem Pyridin und 1 Tropfen 10-proz. Perchlorsäure versetzt und 30 Min. zum Sieden erwärmt. Dann verdünnte man mit 50 ccm Wasser und extrahierte mit Äther. Die ätherische Schicht wurde mit 1*n*Na₂CO₃ mehrmals ausgeschüttelt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und in einer Mikrodestillations-Apparatur bei 100–105°/10⁻³ Torr destilliert. Farbloses Öl.

C₁₂H₁₄O₄ (222.2) Ber. C 64.86 H 6.36 CH₃CO 38.73 Gef. C 64.92 H 6.12 CH₃CO 38.83

5. 2.4-Dimethyl-resorcin-dimethyläther: 6.9 g 2.4-Dimethyl-resorcin in 100 ccm 2*n*NaOH wurden unter kräftigem Schütteln mit 20 ccm Dimethylsulfat versetzt. Zur Beendigung der Reaktion erhitze man 1 Stde. auf dem Wasserbad und destillierte dann mit Wasserdampf. Das Destillat wurde mit Äther extrahiert, der Ätherauszug mit Calciumchlorid getrocknet und nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. destilliert. Farbloses Öl vom Sdp. 99–102°. Ausb. 6.5 g (78% d. Th.).

C₁₀H₁₄O₂ (166.2) Ber. C 72.32 H 8.43 Gef. C 72.81 H 8.13

6. 2-Oxy-4-methoxy-3.5-dimethyl-ω-chlor-acetophenon: 3.32 g 2.4-Dimethyl-resorcin-dimethyl-äther in 20 ccm Schwefelkohlenstoff wurden mit 2.7 g Aluminiumchlorid unter Kühlung versetzt. Dann ließ man bei Zimmertemperatur 2.26 g Chlor-acetylchlorid in 10 ccm Schwefelkohlenstoff eintropfen und erwärmte im Wasserbad unter Rückfluß. Nach 1 Stde. wurde der Schwefelkohlenstoff abdestilliert. Die übliche Zersetzung des Rückstandes mit Eis-Salzsäure-Mischung blieb wegen der Abscheidung von Schmierem unvollständig. Wegen der Gefahr des Ringschlusses zum Oxy-cumaron ist Erhitzen zu vermeiden! Es wurde daher im Scheidetrichter mit einem Gemisch von kalter 2*n*HCl und Äther geschüttelt, so daß das in Freiheit gesetzte ω-Chlorketon gleich in den Äther ging. Die getrocknete Ätherschicht hinterließ beim Eindunsten eine feste kristalline Masse, die aus Methanol mehrmals umkristallisiert wurde: weiße Nadeln vom Schmp. 158–160°. Ausb. 42% d. Theorie. Die so erhaltene Substanz war hinreichend rein für die weitere Umsetzung.

C₁₁H₁₃O₃Cl (228.5) Ber. C 57.76 H 5.68 OCH₃ 13.56 Gef. C 57.24 H 5.21 OCH₃ 13.41

Wenn die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ohne die genannten Vorsichtsmaßregeln unter Erhitzen bei der Zersetzung geschah oder wenn zur Isolierung die ätherischen Lösungen mit verd. Natronlauge gewaschen wurden, erhielt man nur eine chlorfreie Verbindung, nämlich 3-Oxy-6-methoxy-5.7-dimethyl-cumaron, das aus Methanol in gelblich-weißen Nadeln vom Schmp. 151–152° kristallisiert.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192.2) Ber. C 68.74 H 6.24 OCH_3 16.14 Gef. C 68.39 H 5.80 OCH_3 16.21

In einigen Fällen ließ sich eine chlorfreie Verbindung vom Schmp. 198–201° durch ihre Alkalilöslichkeit vom 3-Oxy-6-methoxy-5.7-dimethyl-cumaron abtrennen. Da auch 3-Oxy-6-methoxy-5.7-dimethyl-cumaron etwas alkalilöslich ist, konnte sie auf diesem Wege und auch durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol nicht ganz rein erhalten werden. Es handelt sich vermutlich um 3.6-Dioxy-5.7-dimethyl-cumaron.

$C_{10}H_{10}O_3$ (178.2) Ber. C 67.41 H 5.61 OCH_3 0.00 Gef. C 68.03 H 5.69 OCH_3 0.83

7. 2-Oxy-4-methoxy-3.5-dimethyl-sorbophenon (Sorbicillin-methyl-äther): 2.28 g 2-Oxy-4-methoxy-3.5-dimethyl- ω -chlor-acetophenon wurden mit 5 ccm Crotonaldehyd und 1 g Zink in 5 ccm Benzol wie bei der Synthese des 2-Oxy-4-methoxy-sorbophenons umgesetzt. Nach dem Umkristallisieren aus Äther erhielt man flache gelbe Prismen vom Schmp. 104–106°, die eine braun-schwarze Eisen(III)-chlorid-Reaktion geben. Ausb. 450–490 mg.

$C_{15}H_{18}O_3$ (246.3) Ber. C 73.17 H 7.31 Gef. C 72.89 H 7.33

8. 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl- ω -chlor-acetophenon: Zu einer Lösung von 13.8 g 2.4-Dimethyl-resorcin und 7.55 g Monochloracetnitril in 50 ccm trockenem Äther wurden 7.5 g frisch geschmolzenes und fein gepulvertes Zinkchlorid gegeben. Dann leitete man unter Feuchtigkeitsausschluß während 3 Stdn. einen trockenen Chlorwasserstoffstrom ein. Die Reaktionsmischung blieb danach 12 Stdn. im Eisschrank stehen. Nach dem Abdekantieren und nach mehrmaligem Waschen mit trockenem Äther wurde der Rückstand in 500 ccm Wasser gelöst und 15 Min. auf dem Dampbad erwärmt. Das ausgefallene 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl- ω -chlor-acetophenon wurde nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol in farblosen Nadeln vom Schmp. 126–127° erhalten. Ausb. 93% d. Theorie.

$C_{10}H_{11}O_3Cl$ (214.5) Ber. C 55.94 H 5.12 Gef. C 55.90 H 5.38

9. 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl-sorbophenon: Die Synthese erfolgte entsprechend derjenigen des 2-Oxy-4-methoxy-3.5-dimethyl-sorbophenons aus 4.3 g 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl- ω -chlor-acetophenon und 3.7 g Zink mit einer Mischung von 100 g Crotonaldehyd und 60 ccm Benzol. Der Zinkverbrauch betrug 1.4 bis 2 g. Die Aufarbeitung geschah wie üblich. Bei der Hochvakuum-Destillation aus dem Kugelrohr wurde bei 125–135°/10⁻³ Torr eine gelb gefärbte Fraktion (2.5 g) erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol weiße Prismen vom Schmp. 182° lieferte. Der Schmelzpunkt mit Clavatul, das nach den Angaben von C. H. Hassall und R. A. Todd⁷⁾ aus Acetonitril und 2.4-Dimethyl-resorcin dargestellt worden war, zeigte keine Erniedrigung.

Aus dem Destillationsrückstand ging bei 160–170°/10⁻³ Torr eine geringe Menge einer tiefgelben Substanz über. Nochmalige Destillation aus dem Kugelrohr und Umkristallisieren aus Äther ergab 12 mg einer gelben mikrokristallinen (doppelbrechenden) Substanz, die größtenteils bei 110–112° schmilzt, dann wieder erstarrt und sich oberhalb von 150° zersetzt, ohne erneut zu schmelzen.

$C_{14}H_{16}O_3$ (232.3) Ber. C 72.41 H 6.89 akt. H 0.86 Gef. C 72.54 H 6.51 akt. H 0.67

10. 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl- ω,ω -dichlor-acetophenon: Mit 1.38 g 2.4-Dimethyl-resorcin und 1.1 g Dichlor-acetonitril wurde eine Hoesch-Reaktion wie bei der Synthese des 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl- ω -chlor-acetophenons durchgeführt. Nach Sublimation i. Hochvak. bei 150°/10⁻³ Torr wurden gelbweiße Nadeln vom Schmp. 123° erhalten.

$C_{10}H_{10}O_3Cl_2$ (249.1) Ber. C 48.19 H 4.01 Cl 28.51 Gef. C 48.13 H 4.02 Cl 28.15

11. 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl-caprophenon (Tetrahydro-sorbicillin): 600 mg 2.4-Dimethyl-resorcin in 8 ccm trockenem Äther wurden mit 800 mg Zinkchlorid

und 800 mg Capronsäurenitril versetzt. Dann wurde unter Eiskühlung 3 Stdn. lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 12stdg. Stehenlassen im Eisschrank hatte sich das Imidchlorid als fester Körper abgeschieden. Es wurde nun mit absol. Äther ausgewaschen und zur Zersetzung 30 Min. mit Wasser gekocht. Die beim Abkühlen abgeschiedene kristalline Masse ließ sich aus Benzin (Sdp. 70–80°) umkristallisieren: weiße, prismatische Nadeln vom Schmp. 75–76°. Ausb. 33% d. Theorie.

$C_{14}H_{20}O_3$ (236.3) Ber. C 71.18 H 8.47 Gef. C 71.35 H 8.41 Mol.-Gew. 228

Richard Kuhn und Heinz A. Staab:

Über den 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd

42. Richard Kuhn und Heinz A. Staab: Über den 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd

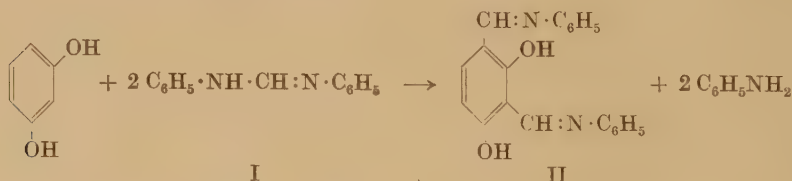
[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 21. Dezember 1953)

Aus Resorcin und *N.N'*-Diphenyl-formamidin läßt sich durch Schmelzen i. Vak., wobei das gebildete Anilin laufend abdestilliert, der 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd, der bisher nicht leicht zugänglich war, in Ausbeuten von 21–24% d.Th. gewinnen. Sieben Derivate des Dialdehyds werden beschrieben.

Aus Resorcin ist nach der Reimer-Tiemann-Synthese der in der Überschrift genannte Dialdehyd bereits 1877 erhalten worden¹⁾. Die Umsetzung mit Chloroform und Alkali lieferte jedoch, wie die Entdecker erwähnten, unter Umständen den Dialdehyd nur in Spuren. Eine verbesserte Darstellungsvorschrift²⁾ machte ihn in einer Ausbeute von 3.5% d.Th. zugänglich.

In 2 Stufen, nämlich über den β -Resorcyaldehyd, gelingt die Synthese besser. Doch konnten aus dem Resorcyaldehyd, wenn die zweite Aldehydgruppe nach Reimer-Tiemann eingeführt wurde³⁾, nur 13% und wenn sie mit Zinkeyanid nach Gattermann-Adams eingeführt wurde⁴⁾, nur 10% d.Th. an 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd erhalten werden.



Zur Gewinnung größerer Mengen, die wir für synthetische Versuche⁵⁾ benötigten, kam die interessante Reaktion von Resorcin mit *N.N'*-Diphenylformamidin in Betracht, die J. B. Shoesmith und J. Haldane⁶⁾ aufge-

¹⁾ F. Tiemann u. L. Lewy, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 2211 [1877].

²⁾ W. Baker, A. W. W. Kirby u. L. V. Montgomery, J. chem. Soc. [London] **1932**, 2876. ³⁾ E. Späth u. P. H. Löwy, Mh. Chem. **71**, 369 [1938].

⁴⁾ W. Gruber u. F. Traub, Mh. Chem. **77**, 423 [1947].

⁵⁾ R. Kuhn u. H. A. Staab, Ang. w. Chem. **65**, 371 [1953]; R. Kuhn u. H. A. Staab, Chem. Ber. **87**, 262 [1954] (voranstehend).

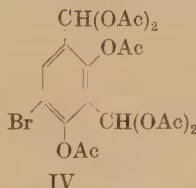
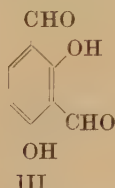
⁶⁾ J. chem. Soc. [London], **1923**, 2704.

funden haben. Sie vollzieht sich beim Schmelzen der Komponenten und führt unter Austritt von 2 Moll. Anilin zur doppelten Schiffschen Base des gewünschten 2,4-Dioxy-isophthalaldehyds⁷⁾.

Sehr wahrscheinlich reagiert dabei das Resorcin als Cyclohexaen-dion⁸⁾, denn die analoge Reaktion mit dem nicht ketisierbaren Resorcin-dimethyläther führt zu keinem Erfolg⁹⁾. T. A. Geissmann, M. J. Schlatter, J. D. Webb und J. D. Roberts¹⁰⁾ schlugen auf Grund von systematischen Reihenversuchen vor, Resorcin und *N,N'*-Diphenyl-formamidin 15 Min. auf 175° zu erhitzen, in 6*n* NaOH zu gießen und zunächst durch Wasserdampfdestillation bei alkalischer Reaktion das gebildete Anilin und anschließend bei saurer Reaktion den Dialdehyd überzutreiben. Sie gewannen so 9% d.Th. an Rohprodukt.

In eigenen Versuchen lieferte dieses Verfahren manchmal die angegebene Ausbeute, vielfach aber auch nur wenige mg, wenn 2–3 g zu erwarten gewesen wären. Senken kann man die Reaktionstemperatur nicht wesentlich, da dann nur 1 Formylgruppe unter Bildung von β -Resorcyaldehyd eintritt. Zusatz von 1–2 Mol% Hydrochinon drängte extrem schlechte Ausbeuten zurück, ohne eine Steigerung der besten Ausbeuten zu bewirken. Zusatz geringer Mengen von Ammoniumchlorid erwies sich als günstig, Zusätze abgestufter Mengen von Salzsäure und Borsäure brachten nichts ein.

Eine wesentliche Verbesserung wurde erst erzielt, als wir die Schmelze im Vakuum durchführten. Dadurch wird einerseits der Einfluß des Luft-sauerstoffs ausgeschaltet, so daß man ohne Zusatz von Hydrochinon die Reaktionsdauer bei 175° von 15 Min. auf 1½ Stdn. bis 2 Stdn. verlängern kann. Andererseits wird das bei der Umsetzung entstehende Anilin gleich abdestilliert, was nicht nur für den Ablauf der Reaktion, sondern auch für die weitere Verarbeitung (Verkürzung der alkalischen Wasserdampfdestillation auf wenige Minuten) von günstigem Einfluß zu sein scheint. In mehr als 30 Versuchen, unter denen keine „Ausreißer“ vorkamen, haben wir so den 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd(III) vom Schmp. 131° (Lit.: 127°^{3, 4, 6, 10)}) in Ausbeuten von 21–24% d.Th. erhalten. Das Dioxim und das Dithiosemicarbazon des



Dialdehyds III, die man glatt erhält, sind bei *Mycobacterium tuberculosis* typ. *gallinaeus*, Stamm Stein, von beachtlicher bakteriostatischer Wirksamkeit. Dies gilt auch für das Dioxim und Dithiosemicarbazon des 5-Brom-2,4-dioxy-isophthalaldehyds, den wir aus III mit Brom in Eisessig dargestellt haben. Es handelt sich um eine Verdoppelung der funktionellen Gruppen gegenüber den Oximen bzw. Thiosemicarbazonen des *o*- und *p*-Oxybenzaldehyds, die als bakteriostatisch wirkend schon länger bekannt sind. Eine Erhöhung bzw.

⁷⁾ Shoesmith u. Haldane hielten ihn allerdings für 4,6-Dioxy-isophthalaldehyd.

⁸⁾ Vergl. die Umsetzung von *N,N'*-Diphenyl-formamidin mit Acetylaceton und verwandten Verbindungen nach F. B. Dains, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 2504 [1902].

⁹⁾ J. B. Shoesmith u. H. Haldane, J. chem. Soc. [London] **1925**, 2405.

¹⁰⁾ J. org. Chemistry **11**, 751 [1948].

wesentliche Steigerung des Wirkungsvermögens scheint allerdings durch diese Art von „Verdoppelung“ nicht zustande zu kommen.

Durch Erwärmen von 5-Brom-2,4-dioxy-isophthalaldehyd mit Essigsäureanhydrid wurde 5-Brom-2,4-dioxy-isophthalaldehyd-hexaacetat(IV) vom Schmp. 151–152° erhalten.

Durch Untersuchungen von P. Pfeiffer¹¹⁾, H.-J. Bielig¹²⁾ u.a. sind Schiffsche Basen von der Art des Kondensationsproduktes aus 1 Mol. Äthylendiamin mit 2 Moll. Salicylaldehyd als hervorragende Metall-Komplexbildner bekannt geworden. Da der 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd die funktionellen Gruppen des Salicylaldehyds doppelt enthält, war zu erwarten, daß man durch Kondensation mit Diaminen makromolekulare Komplexbildner erhalten werde. Versetzt man 1 Mol 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd, der in wenig Äthanol gelöst ist, bei 50° mit 1 Mol Äthylendiamin, so scheidet sich sofort ein gelber Niederschlag ab, der in allen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich, in Säuren (basische N-Atome) und in Alkalien (phenolische OH-Gruppen) aber löslich ist. Die hochmolekulare amorphe Substanz beginnt erst oberhalb von 300° sich zu zersetzen, ohne zu schmelzen. Eine Aufschlammung der Substanz bindet Kupfer-Ionen aus wäßr. Kupfersulfatlösung. Für spezielle Zwecke könnten hochmolekulare Ionenaustauscher dieses Typs von Interesse werden.

Beschreibung der Versuche

1. *N,N'*-Diphenyl-formamidin (I)⁹⁾: 510 g 99-proz. Ameisensäure und 2400 g Anilin werden im Laufe von 3 Stdn. in einem 6-l-Kolben im Sandbad auf etwa 150° erhitzt. Dabei destilliert das bei der Reaktion gebildete Wasser ab. Die Temperatur des Sandbades wird dann weiter langsam auf 250° gesteigert, bis ca. 1000–1100 g Anilin übergegangen sind. Der Rückstand, der außer Diphenyl-formamidin noch Formanilid und Anilin enthält, erstarrt im Eisschrank und wird aus Äthanol umkristallisiert. Weiße, lange Prismen vom Schmp. 137–138°. Ausb. 480–500 g.

2. 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd (III): Je 39,2 g (0,2 Mol) *N,N'*-Diphenyl-formamidin und 16,5 g (0,15 Mol) Resorcin werden gut getrocknet und unter Zusatz von 200 mg Hydrochinon in einem 250-ccm-Kolben im Wasserstrahl-Vak. zunächst auf 100° erwärmt. Sobald eine homogene Schmelze entstanden ist, wird die Badtemperatur auf 180° erhöht. Das bei der nun einsetzenden Reaktion freiwerdende Anilin destilliert laufend über einen Destillationsaufsatz ab. Nach 1½ bis 2 Stdn. ist die Reaktion beendet, nachdem etwa 25 ccm Destillat übergegangen sind. Den Schmelzrückstand zerreibt man nach dem Erkalten in einer Reibschale zu einem feinen ziegelroten Pulver und kocht 10 Min. mit 150 ccm 25-proz. Natronlauge. Dann wird etwa 10 Min. Wasserdampf eingeleitet, bis kein Anilin mehr übergeht. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wird erneut mit Wasserdampf destilliert, wobei sich schon im Kühler die gelblich-weißen Kristalle von 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd abscheiden. Zur Reinigung wird nochmals dampfdestilliert und dann aus Wasser/Äthanol (1:1) unter Zusatz von einigen Tropfen verd. Salzsäure umkristallisiert. Man erhält so rein weiße Nadeln vom Schmp. 129–130°. Ausb. 3,5 bis 4,0 g (21–24% d. Th.).

$C_8H_6O_4$ (166) Ber. C 57,83 H 3,61 Gef. C 57,81 H 3,66

¹¹⁾ P. Pfeiffer, E. Breith, E. Mübbe u. T. Tsumatsi, Liebigs Ann. Chem. **503**, 84 [1933]; P. Pfeiffer, Th. Herse, H. Pfitzner, W. Scholl u. H. Thielert, J. prakt. Chem., N. F. **149**, 217 [1937].

¹²⁾ H.-J. Bielig u. E. Bayer, Liebigs Ann. Chem. **580**, 135 [1953].

3. 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dioxim: 1.66 g 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd in alkoholischer Lösung wurden mit einer möglichst konzentrierten wäbr. Lösung von 2.8 g (4 Moll.) Hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt. Dann machte man mit Sodälösung alkalisch und ließ 15 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Aus Wasser erhält man weiße Nadeln, die bei 207–208° unter Zersetzung und Rotfärbung schmelzen.

$C_8H_8O_4N_2$ (196) Ber. C 48.98 H 4.08 N 14.28 Gef. C 49.23 H 4.23 N 14.37

4. 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazon: Thiosemicarbazid (2 Moll.) und 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd (1 Mol.) ließen wir in 80-proz. Alkohol 3 Stdn. bei Zimmertemperatur und dann 24 Stdn. im Eisschrank stehen. Der erhaltene Niederschlag wurde aus viel *n*-Butanol umkristallisiert.

$C_{10}H_{12}O_2N_2S_2$ (312) Ber. C 38.46 H 3.84 N 26.80 Gef. C 38.41 H 4.42 N 26.32

5. 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd: 8.3 g 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd in 150 ccm Eisessig wurden bei Zimmertemperatur mit 10 g Brom in 20 ccm Eisessig versetzt. Man erwärmte dann noch 1 Stde. auf dem Wasserbad, verdünnte mit Wasser und kristallisierte den abgesaugten und zweimal mit je 50 ccm Wasser gewaschenen Niederschlag aus Äthanol um. Es wurden lange, gelblich-weiße Nadeln vom Schmp. 169° erhalten. Ausb. 11.2 g (91% d.Th.).

$C_8H_5O_4Br$ (245) Ber. C 39.18 H 2.04 Br 32.65 Gef. C 39.34 H 2.21 Br 32.55

6. 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-dioxim: 2.45 g 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd wurden mit 2.8 g Hydroxylamin-Hydrochlorid so umgesetzt wie bei der Darstellung des 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dioxims. Aus Wasser wurden weiße Nadeln vom Schmp. 215–217° (Zers.) erhalten.

$C_8H_7O_4N_2Br$ (275) Ber. C 34.90 H 2.55 N 10.18 Gef. C 35.17 H 2.72 N 10.26

7. 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazon: Die Darstellung dieser Verbindung geschah wie die des 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazons. Die in allen Lösungsmitteln schwerlösliche Substanz wurde aus *n*-Butanol umkristallisiert.

$C_{10}H_{11}O_2N_2S_2Br$ (392) Ber. C 30.69 H 2.81 N 21.48 Gef. C 29.90 H 3.28 N 22.17

8. 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-hexaacetat¹³⁾: 300 mg 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd wurden bei 20° mit 3 ccm Essigsäureanhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 10stdg. Stehenlassen erwärmte man noch 1/2 Stde. auf dem Dampfbad. Die beim Versetzen mit 25 ccm Wasser ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert: weiße, große Prismen vom Schmp. 151–152°. Ausb. 62% d.Theorie.

$C_{20}H_{21}O_{12}Br$ (553) Ber. C 45.02 H 3.94 Br 14.98 Gef. C 44.91 H 3.81 Br 14.76

9. Bakteriostatische Tests

Mycobacterium tuberculosis typ. *gallinaceus*, Stamm Stein, auf Dubos-Nährboden

Getestete Substanz	Nach 8 Tagen	Nach 14 Tagen
Salicylaldehyd	0	0
2.4-Dioxy-isophthalaldehyd	$2 \cdot 10^{-4}$	0
5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd	0	0
2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dioxim	—	$2 \cdot 10^{-4}$
5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-dioxim	$2 \cdot 10^{-4}$	0
2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazon	—	$2 \cdot 10^{-5}$
5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazon	—	$2 \cdot 10^{-4}$

Frau A. Birkofer möchten wir für die Durchführung der bakteriostatischen Tests sehr danken.

¹³⁾ Das entsprechende Hexaacetat des 2.4-Dioxy-isophthalaldehyds, das wir zuerst unter den Bedingungen der Perkin-Synthese erhalten haben, hielten wir auf Grund seiner Darstellungsweise und seiner Analyse ursprünglich für ein Trihydrat des 2.4-Dioxy-phenylen-1.3-diacrylsäure-dilactons (s. hierzu Dissertat. H. A. Staab, Univ. Frankfurt, 1953).

LEBENS LAUF

Am 26. März 1926 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. August Staab und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Nau, in Darmstadt geboren. Nach dem Besuch des Rats-Gymnasiums zu Osnabrück, an dem ich am 29. Januar 1944 meine Reifeprüfung ablegte, war ich 1½ Jahre bei der Wehrmacht und in Kriegsgefangenschaft.

Von 1946 bis 1950 studierte ich Chemie an den Universitäten Marburg/Lahn und Tübingen. Das Diplom-Chemiker-Vorexamen bestand ich am 7. März 1949 in Marburg/Lahn, das Diplom-Chemiker-Hauptexamen am 23. Februar 1951 in Tübingen. Seit dem 1. April 1951 führte ich in Heidelberg im Institut für Chemie am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung meine Diplomarbeit und die vorliegende Dissertation durch. Während dieser Zeit studierte ich an der Universität Heidelberg Medizin und machte am 31. Oktober 1952 meine ärztliche Vorprüfung.

Referent: Prof. Dr. Richard Kuhn

Korreferent: Prof. Dr. Theodor Wieland

Tag der mündl. Prüfung: 20. Juli 1953

53/132x-1